



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

CPAP: uma terapêutica eficaz na síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono?

João Carlos Rocha Coelho



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

CPAP: uma terapêutica eficaz na síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono?

João Carlos Rocha Coelho

Orientado por:

Dr. Marco António Alveirinho Cabrita Simão

Resumo

O CPAP é uma terapia muito utilizada na apneia do sono (não exclusivamente dependente de patologia cirúrgica), sendo frequentemente utilizado nas apneias moderadas a severas. No entanto, apresenta limitações, já que existe pessoas que não mantêm a terapia e, por outro lado, só tem efeitos consideráveis se for utilizado corretamente, isto é, todos os dias, com pelo menos 4 horas por noite em média. Apesar de tudo, o CPAP tem bastante efeito na melhoria da qualidade de vida, na redução das apneias e dessaturações, e tem um efeito ligeiro na pressão arterial. No entanto, tornou-se necessário melhorar a terapêutica de CPAP, como temos no BiPAP, autoCPAP, EPR; e a criação de terapias médicas alternativas e/ou adjuvantes como os MADs, a terapia de pressão oral (OPT) e a estimulação do nervo hipoglosso, além das terapias já existentes como as cirurgias, a perda de peso e a terapia posicional do sono. No entanto, é necessário mais investigação sobre o CPAP e as alternativas terapêuticas, assim como estudos comparativos, para que possa modificar a orientação clínica.

Abstract

CPAP is a therapy often used in sleep apnea (non-exclusive dependent on surgical pathology), being often used in moderate to severe apneas. However, it have limitations, as there are people not maintaining therapy, and, in the other hand, it only have considerable effects if it is used correctly; every day, at least 4 hours/night on average. Nevertheless, CPAP has significant effects improving quality of life, reducing apneas and dessaturations, and has a slight effect in blood pressure. It became necessary to improve CPAP therapy, like we have in BPAP, APAP, EPR; and to create alternative and/or adjuvante therapies, like MADS; OPT (oral pressure therapy) and hypoglossal nerve stimulation, besides the already existent therapies like surgery, weight loss and positional therapy. However, it is necessary more investigation about CPAP and the alternative therapies, as well as comparative studies, in order to change clinic guidance.

Palavras-chave: apneia, hipopneia, pressão, sono, dessaturação, sonolência, qualidade de vida, terapias alternativas.

Key-words: apnea, hipopnea, pressure, sleep, dessaturation, sleepiness, quality of life, alternative therapies.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

Introdução _____	4
CPAP, uma terapêutica de SAOS_____	4
Efeitos do CPAP nos episódios de apneia/ hipopneia, na saturação de O2, na qualidade de vida e sono (incluindo sonolência diurna) _____	4
Tem o CPAP benefícios cardiovasculares? _____	6
CPAP ou perda de peso? _____	7
Discussão _____	8
Alterações/Inovações do CPAP/PAP _____	8
Terapias alternativas/ajudvantes ao CPAP_____	9
Bibliografia _____	13

Introdução

O objetivo desta revisão é verificar os dados mais atuais sobre os benefícios do tratamento com CPAP na apneia do sono, nomeadamente, sobre a eficácia terapêutica em termos de índice de apneias/hipopneias, saturação de O₂, qualidade de vida e sono, sonolência diurna, e, por outro lado, rever as verdadeiras indicações do tratamento e o real impacto cardiovascular, ou seja, na hipertensão arterial e nos eventos cardiovasculares, com base na evidência científica mais atual. Por outro lado, mostrar perspectivas de futuro quer para o CPAP como também as alternativas terapêuticas que estão/estarão disponíveis.

CPAP, uma terapêutica de SAOS

CPAP, Continuous positive airway pressure, é um tratamento que consiste numa máscara facial (normalmente) ligada uma bomba que vai exercer uma pressão de ar contínua que permite manter a via aérea do doente aberta, com objetivo (, na apneia do sono,) de diminuir o número de episódios de apneia e hipopneia.

Esta terapia tem mostrado, de facto, uma redução dos episódios de apneia/hipopneia e uma melhoria da qualidade de vida e sono dos doentes, no entanto, sobretudo, nos casos moderados a grave, não tendo grande impacto na SAOS ligeira. Por outro lado, só se espera melhoria da SAOS em doentes que mantêm o uso pelo menos 3,3 horas por noite. Existem também alguns efeitos secundários como congestão nasal, dor ocular, cefaleias e abdómen “inchado”, globoso, que podem levar a descontinuação da terapia em menos de metade dos casos, no entanto, são, normalmente, ligeiros e temporários.

Efeitos do CPAP nos episódios de apneia/ hipopneia, na saturação de O₂, na qualidade de vida e sono (incluindo sonolência diurna)

Qualidade de vida e sonolência diurna

Num estudo de 2016, *Impact of continous positive airway pressure (CPAP) on quality of life in patients with obstrutive sleep apnea (OSA)*, investigaram, com base no Sleep Apnea Quality of Life Index (SAQLI), se havia melhoria na qualidade de vida dos doentes com CPAP vs controlo Sham CPAP.

O estudo tinha uma amostra de 845 doentes com idade média de 52 anos, IMC médio de 32,2 kg/m² e 65% eram homens. 443 ficaram sob CPAP e 402 sob sham CPAP, tendo sido equilibradamente distribuídos consoante as características. 14% tinham SAOS leve,

29% moderado e 57% grave. Verificou-se que havia uma melhoria ou manutenção da qualidade de vida nos indivíduos que utilizavam CPAP em relação ao Sham CPAP. No entanto, a melhoria só era significativa estatisticamente nos indivíduos que utilizavam CPAP por mais de 4 horas por noite.

Num outro estudo de 2017, *Predictors of sleepiness in obstructive sleep apnoea at baseline and after 6 months of continuous positive airway pressure therapy*, feito com 1105 doentes dos quais 558 utilizaria CPAP. 543 (49,1%) apresentavam sonolência diurna excessiva (ESS - Epworth sleepiness scale >10). No entanto, a amostra final foi de 394 doentes. Concluiu-se que o grupo de doentes que utilizavam CPAP mais do que 4 horas de noite, ao fim de 6 meses, tinha uma diminuição maior do número de doentes com ESS>10 do que no grupo com utilização menor do que 4 horas. Além disso obteve-se a percentagem de doentes com ESS>10 por número de horas médio de utilização de CPAP. Quanto maior o número de horas de utilização menor era a percentagem de doentes com ESS>10 (com exceção do grupo 7-8 com ligeira subida). O grupo de 0-1 h tinha 41,7% de doentes com sonolência excessiva, o grupo de 4-5 horas tinha 19,2% e grupo com utilização maior que 8 horas apresentava 9,1%.

É importante destacar que dos 394 doentes, 129 (cerca de 1/3 da amostra) utilizavam o CPAP 4 ou menos horas por noite, e destes 24(6% da amostra- 394) utilizavam 0-1 (inclusivé) horas/noite.

Índice apneia/hipopneia

Em 2018, num estudo com 1989 doentes, *Required CPAP usage time to normalize AHI in obstructive sleep apnea patients: a simulation study*, foi investigado qual é o número de horas necessário utilizar o CPAP, durante a noite, para haver uma redução do IAH (índice apneia-hipopneia) para menos de 5 eventos/hora. Os doentes foram divididos de acordo com o grau de gravidade sendo que, em média, o valor obtido para número de horas necessários foi de 3,3; 5,6; 6,5 horas para a SAOS ligeira, moderada e grave, respetivamente. Os autores, ressaltaram, no entanto, que havia uma grande variabilidade de horas necessárias para diminuir o IAH entre indivíduos do mesmo grau de gravidade de SAOS.

Saturação de oxigénio

Outro estudo de 2018, *Effect of CPAP on sleep spindles in patients with OSA*, feito com 73 doentes (61 homens/12 mulheres), mostrou que com a utilização do CPAP em indivíduos com saturações prévias de oxigénio de 79% havia uma subida para 94%, em média, com utilização de CPAP. Também se verificou que houve uma descida do IAH de 43,8 para 4,1 por noite. Os indivíduos selecionados para estudo foram selecionados pelo critério de terem ESS superior a 10, sendo que em média apresentavam 50,3 anos, IMC de 32,2 kg/m² e ESS de 11,7.

Podemos, então, concluir que o CPAP melhora, no global, o número de apneias/hiponeias e saturações de oxigénios durante o sono, no entanto, tem apenas um impacto clinicamente significativo no SAOS moderado a grave, sendo necessário boa adesão à terapêutica, tendo desse modo a indicação para iniciar.

Tem o CPAP benefícios cardiovasculares?

Um estudo de 2016, *CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea*, feito com 2717 doentes que cumpriam como critérios para o estudo, a existência da apneia moderada a severa, idade 45 a 75 anos, e pelo menos 1 diagnóstico de doença coronária ou doença cerebrovascular. Foram divididos em 2 grupos, um com utilização de CPAP além das medidas gerais (1359 doentes) e um outro de controlo com apenas as medidas gerais no SAOS (1358 doentes). O grupo do CPAP deveria utilizá-lo pelo menos 3 horas/ noite. O valor médio de utilização foi de 3,3 horas/ noite. Depois de um seguimento de 3,7 anos, verificou-se os *primary end-points* (morte por qualquer evento cardiovascular seja enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral; ou internamentos por insuficiência cardíaca, doença coronária aguda e acidente isquémico transitório.) do estudo, sendo que 229 dos doentes que utilizava CPAP, e 207 dos doentes sem CPAP teve um evento primário. Em termos estatísticos a diferença não foi significativa. Assim, não houve diminuição dos eventos cardiovasculares nos doentes que utilizavam CPAP, nem mesmo naqueles com maior tempo de utilização do CPAP. No entanto, houve uma diferença algo significativa no número de AVCs, mas os resultados não foram ajustados ao estudo múltiplo.

CPAP ou perda de peso?

Um estudo de 2014, *CPAP, Weight Loss, or Both for Obstructive Sleep Apnea*, feito com 136 doentes (181 inicialmente) que apresentavam obesidade (ou seja $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), apneia do sono moderada a severa (com base em índice apneia-hipopneia > 15), e PCR $> 1,0 \text{ mg/L}$ para uma investigação de 24 semanas. Os doentes foram divididos em 3 grupos, um receberia tratamento com CPAP (48 pessoas), outro com perda de peso (42 pessoas) e o último com ambos (46 pessoas). A aderência dos doentes ao CPAP foi monitorizada (uso médio de 4 horas/noite). Os doentes que deveriam perder peso tinham como objetivo o consumo diário de 1200 a 1500 kcal se tivessem menos de 114 kg ou de 1500 a 1800 kcal se pesassem pelo menos 114 kg. No início do estudo foi feito o controlo dos doentes sendo que a proporção entre os sexos era equilibrada, e a idade média era 48/49 anos. O IMC médio era cerca de 39 kg/m^2 e o peso médio era cerca de 114 kg. O índice apneia-hipopneia médio era de cerca de 42 eventos/hora. O valor médio de proteína C reativa era de, aproximadamente, $4,6 \text{ mg/L}$, o da sensibilidade à insulina de 1,4, de colesterol LDL 120 mg/dL , triglicéridos 136 mg/dL e o da pressão arterial sistólica era de 126 mmHg . Cerca de metade fazia antihipertensores e uma terça parte estatinas.

Os *outcomes* que se pretendiam, então, medir neste estudo eram o valor de proteína C reativa, a sensibilidade à insulina, a dislipidemia e a pressão arterial sistólica.

No final do estudo (24 semanas) houve uma descida média nos valores de PCR de 10, 30 e 30 mg/dL nos doentes com CPAP, perda de peso ou ambos, respetivamente. A sensibilidade à insulina aumentou em média 0,05; 0,4 e 0,7 no grupo CPAP, perda de peso ou ambos, respetivamente sendo que a diferença entre a perda de peso e a terapêutica combinada não foi significativa estatisticamente. Nos triglicéridos houve uma descida média de 10, 20, 40 mg/dL para os respetivos grupos, sendo que não houve, novamente, diferença significativa entre os últimos dois. A pressão arterial sistólica sofreu uma descida média de cerca de 3; 5; 10 mmHg , sendo que nesta houve uma maior descida estatisticamente significativa no grupo de terapêutica combinada do que no grupo de perda de peso e do CPAP isoladamente.

Concluiu-se, então, baseando-nos neste estudo apenas, que o CPAP não tem grande benefício a nível da dislipidemia, na diminuição da PCR e na sensibilidade à insulina. No entanto, a utilização de CPAP mostra-se benéfica na diminuição da tensão arterial. (na ordem dos $14,1 \text{ mmHg}$, em média)

Discussão

De acordo com os estudos supracitados e também com outros estudos, podemos inferir que o CPAP tem eficácia na sintomatologia e na alteração de vários parâmetros tais como o IAH e saturações de oxigénio. No entanto, podemos ver que existem limitações, já que a sua eficácia está muito dependente da gravidade da doença, da aderência e número de horas de utilização do CPAP, tendo melhores resultados com maior tempo de utilização, e verifica-se uma melhoria mais evidente nas apneias graves. Em termos cardiovasculares podemos ver que há dúvidas quanto à prevenção de eventos cardiovasculares, parecendo não ter grande evidência de alteração da sua frequência. Porém, o CPAP mostra-se eficaz na diminuição da hipertensão arterial, ainda que não seja muito acentuada.

Alterações/Inovações do CPAP/PAP

Devido à existência de doentes com apneia do sono com pouca adesão à terapêutica com CPAP, começou a utilizar-se as inovações/modificações do mesmo, como o autoCPAP, BiPAP e EPR.

Nesse sentido, surgiu um artigo de revisão em 2015, “*New developments in the use of positive airway pressure for obstructive sleep apnea*” com os dados atualizados na altura para intervenções para promover a aderência ao “CPAP”.

Refere-se em primeiro lugar, o BiPAP, uma máquina que aplica pressão diferente na inspiração e na expiração, tendo uma pressão na expiração menor para permitir a saída de ar, sendo que um estudo recente, único, com 83 doentes com SAOS, mostrou que o BiPAP e CPAP tinham a mesma taxa de utilização. Além disso, os doentes com maior diferença de pressões entre a inspiração e expiração tinham menor utilização do primeiro. No entanto, os resultados continuam a apoiar a sua utilização, nomeadamente, para os doentes que tenham problemas com a pressão exercida na expiração. Além disso o BiPAP permite atingir pressões 20 mmHg acima do CPAP, e, por isso, pode estar indicado em SAOS grave. O BiPAP está indicado também se os doentes apresentarem síndromes de hipoventilação.

Por outro lado, apresentou-se os aparelhos de titulação automática ou autoCPAP, que em vez de funcionar a pressão definida, ajusta-se para a dose menor necessária, também, para impedir perturbação da expiração. Os estudos feitos indicam que comparado com o CPAP, este apresenta uma maior adesão (em média, mais 11 minutos), e menor grau

sonolência diurna (-0,5 pontos, em média, na ESS). Há alguma evidência de que o CPAP talvez seja melhor que o autoCPAP no controlo da tensão arterial. Por enquanto, o CPAP continua a ser a primeira linha de tratamento, mas esta terapêutica parece ser promissora. O autoCPAP também é utilizado para determinar qual a pressão a utilizar no CPAP, posteriormente, ao ajustar os valores no sono em casa (ou seja, não em “laboratório de sono”), permitindo uma melhor eficácia, no tratamento. Também existe o autoBiPAP, que pode ser utilizado em caso de falência de terapia com CPAP/autoCPAP/BiPAP.

De seguida, temos o EPR (*Expiratory pressure relief*) que tal como o BiPAP, pretende aliviar a pressão durante a expiração, no entanto o alívio de pressão ocorre de acordo com a taxa de fluxo expiratório, o que resulta numa maior diminuição durante a expiração inicial do que na expiração tardia. Um estudo não aleatorizado indicou que o EPR tinha uma aderência superior, em média de 1,5h/noite, em relação ao CPAP sozinho, no entanto outros estudos já aleatorizados mostrou-se que não havia diferença significativa. Apesar disso, também pode ser uma alternativa a considerar.

Além de estes aparelhos, temos também as modificações do CPAP como a humidificação do mesmo em que há dúvidas quanto ao aumento da adesão, de acordo com os estudos efetuados, sendo já utilizada, sendo opcional para o dente ligar ou não. Por outro lado, a máscara facial que também provocava queixas nos doentes tem agora uma maior variedade de formatos disponíveis como máscara nasal, oronasal, almofada nasal. Dos estudos efetuados, não se verificou grande diferença entre as mesmas em termos de aderência, apesar de um grande estudo observacional indicar que a máscara oronasal era um fator preditor de não aderência à terapêutica. Como tal, prefere-se iniciar com máscara nasal em vez de oronasal, no entanto, como existe muita patologia nasal e facial, deve-se ter em conta a preferência do doente.

Terapias alternativas/adjuvantes ao CPAP

Existem variadas terapias alternativas ao CPAP, que podem substituir ou complementá-lo. Entre elas, temos a perda de peso, já referida acima que como pudemos ver têm um maior impacto se usarmos ambas as terapias, tendo um maior efeito cardiovascular, e de acordo com estudos recentes pode permitir uma diminuição do IAH superior ao CPAP sozinho. A perda de peso tem muito maior efeito cardiovascular.

Além disso, temos a terapia da posição do sono, sendo que é de especial importância nos doentes que apresentam apneia grave apenas quando estão em posição supina. Cerca de 25% dos casos necessitam apenas de terapia posicional em monoterapia. A terapia posicional combinada com o CPAP permite utilizar pressões mais baixas no último. No entanto, o autoCPAP veio resolver esse problema.

Outras terapias médicas foram também desenvolvidas para o tratamento do SAOS, tais como os MADs (*Mandibular advancement devices*), a OPT(*oral pressure therapy*) e a estimulação do nervo hipoglosso.

Os MADs, dispositivos de avanço mandibular, são aparelhos que permitem expandir a via aérea, reduzindo o número de apneias/hipopneias. De acordo com o artigo de revisão, “*Effects of CPAP and Mandibular Advancement Devices on Health-Related Quality of Life in OSA: A Systematic Review and Meta-analysis*” (2017), os estudos atuais indicam que não há uma grande diferença no impacto na qualidade de vida entre o MADs e CPAP, sendo que o MADs tem maior adesão e promove o tratamento da componente mental da apneia do sono. Um estudo de 2013, “*Mandibular Advancement Device vs CPAP in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Are they Equally Effective in Short Term Health Outcomes?*” compara o uso entre o MADs e CPAP durante 4 semanas, com um período prévio de 2 semanas sem qualquer utilização dos dois, tendo uma amostra final de 106 doentes. O estudo indicou que na melhoria da hipertensão arterial (outcome primária do estudo) não existe diferença significativa entre o CPAP e MADs, sendo esta de 0,2 mmHg com um intervalo de confiança de 95%. Além disso, indica-se também que não existe diferença na maioria dos outcomes secundários do estudo, que eram o *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire* (FOSQ), o *Epworth Sleepiness Score* (ESS), and the AusEd driving simulador. O outcome Short Form – 36 (SF-36) teve 4 pontos superiores no MADs, com $p < 0,05$. Quanto à adesão ao tratamento foi maior no MADs – 6,5 h em média – do que no CPAP – 5,2 em média, com $p < 0,0001$. Quanto à preferência dos doentes no final do estudo, 51% preferia os MADs, 23% o CPAP, 21% ambos e 5% nenhum.

Os MADs, no entanto, continua a ser utilizado em segunda linha de tratamento do SAOS. É necessário mais estudos comparativos para confirmar ou não os resultados dos estudos anteriores. Contudo, os MADs parecem ser promissores no tratamento da apneia do sono e, talvez passem a primeira linha.

Outra terapia, a terapia de pressão oral ou OPT (*oral pressure therapy*), tem poucos estudos mas existe um estudo pequeno que demonstra uma grande redução do índice apneia-hipopneia e da sonolência, com uma adesão média de 6,1 horas/noite. Mais estudos são necessários para esta terapia.

Temos também como terapia, a estimulação do nervo hipoglosso que promove a função do nervo, aumentando o tônus muscular dos músculos da via aérea, o que envolve colocação de um pacing por cirurgia. Alguns estudos preliminares não controlados mostram que promove a melhoria da gravidade da doença, da qualidade de vida e da sonolência. No entanto, houve pouca eficácia nos doentes com colapso concêntrico do palato ou com obesidade mórbida. Alguns dos dispositivos de pacing do hipoglosso tiveram boa resposta na diminuição do índice de apneias/hipopneias.

Existem também as terapias cirúrgicas da apneia do sono sendo a mais frequente a uvulopalatofaringoplastia (incluindo amigdalectomia). Este procedimento consegue diminuir o número de apneias/hipopneias para abaixo de 10 eventos, no entanto, isto só ocorre em cerca de 33% dos doentes, portanto, é importante saber os doentes para os quais está indicado. De realçar que os doentes que realizaram este tipo de cirurgia apresentam, de acordo com os estudos, menor adesão e menor tolerância a maiores pressões no tratamento posterior com CPAP, o que reforça a importância de só realizar a cirurgia em doentes indicados. Alguns destes doentes devem só realizar amigdalectomia e outros uvulopalatofaringoplastia, consoante a anatomia, a presença de roncopatia associada, entre outros fatores. No entanto, a uvulopalatofaringoplastia, a amigdalectomia, ou ambas podem ser uma boa terapia adjuvante ao CPAP se forem realizadas apenas quando indicadas.

Outra terapia cirúrgica é o avanço maxilo-mandibular e outras que envolve o avanço palato faríngeo anterior e o alargamento da mandíbula, que resulta na diminuição das apneias/hipopneias para um valor inferior a 7h/noite, no entanto, tem complicações possíveis como perda de sensibilidade facial e alterações estéticas importantes que levam a uma menor utilização da mesma. Além do avanço maxilo-mandibular existem outras terapias maxilo-faciais como o avanço subapical do mento.

Outras terapias cirúrgicas são as cirurgias nasais, como, por exemplo, a septoplastia e cauterização de cornetos.

As cirurgias maxilo-faciais e nasais, mostram-se eficazes como terapias alternativas ao CPAP nas apneias leves e moderadas. Nas apneias graves estas mostram especial

importância como terapias adjuvantes, melhorando a eficácia do CPAP se tiverem sido realizadas nos casos indicados.

Existem ainda outras terapias alternativas ou, sobretudo, adjuvantes ao CPAP para o tratamento da apneia do sono, como a utilização de fármacos promotores da vigília e hipnóticos, e ainda, a terapia motivacional e cognitiva, e a terapia hipnótica.

Bibliografia

Salma Batool-Anwar, M.D., M.P.H., James L. Goodwin, Ph.D., Clete A. Kushida, MD., Ph.D., James A. Walsh, PhD, Richard D. Simon, M.D., Deborah A. Nichols, M.S., and Stuart F. Quan, M.D. ; Impact of continuous positive airway pressure (CPAP) on quality of life in patients with obstructive sleep apnea (OSA), *J Sleep Res.* 2016, 25(6): 731–738.

Rohit Budhiraja, Clete A. Kushida, Deborah A. Nichols, James K. Walsh, Richard D. Simon, Daniel J. Gottlieb, Stuart F. Quan; Predictors of sleepiness in obstructive sleep apnoea at baseline and after 6 months of continuous positive airway pressure therapy; *European Respiratory Journal* 2017; 50: 1700348

Kulkas A, Leppänen T, Nikkonen S, Oksenberg A, Duce B, Mervaala E, Töyräs J.; Required CPAP usage time to normalize AHI in obstructive sleep apnea patients: a simulation study., *Physiol Meas.* 2018; 39(11):115009

Yetkin O, Aydogan D, Effect of CPAP on sleep spindles in patients with OSA., *Respir Physiol Neurobiol.* 2018; 247:71-73.

R. Doug McEvoy, M.D., Nick A. Antic, M.D., Ph.D., Emma Heeley, Ph.D., Yuanming Luo, M.D., Qiong Ou, M.D., Xilong Zhang, M.D., Olga Mediano, M.D., Rui Chen, M.D., Luciano F. Drager, M.D., Ph.D., Zhihong Liu, M.D., Ph.D., Guofang Chen, M.D., Baoliang Du, M.D., et al., CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea, *N Engl J Med* 2016; 375:919-931

Babak Mokhlesi, M.D., and Najib T. Ayas, M.D., M.P.H; Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea — Can CPAP Therapy SAVE Lives?; *N Engl J Med* 2016; 375:994-996

Julio A. Chirinos, M.D., Ph.D., Indira Gurubhagavatula, M.D., Karen Teff, Ph.D., Daniel J. Rader, M.D., Thomas A. Wadden, Ph.D., Raymond Townsend, M.D., Gary D. Foster, Ph.D., Greg Maislin, M.S., M.A., Hassam Saif, M.D., Preston Broderick, M.A., Jesse Chittams, M.S., Alexandra L. Hanlon, Ph.D., et al.; CPAP, Weight Loss, or Both for Obstructive Sleep Apnea, *N Engl J Med* 2014; 370:2265-2275

Lucas M. Donovan,corresponding author Schafer Boeder, Atul Malhotra, and Sanjay R. Pate; New developments in the use of positive airway pressure for obstructive sleep apnea, *J Thorac Dis.* 2015; 7(8): 1323–1342.

Kuhn E, Schwarz EI, Bratton DJ, Rossi VA, Kohler M; Effects of CPAP and Mandibular Advancement Devices on Health-Related Quality of Life in OSA: A Systematic Review and Meta-analysis; *Chest.* 2017; 151(4):786-794

White DP, Shafazand S.; Mandibular advancement device vs. CPAP in the treatment of obstructive sleep apnea: are they equally effective in Short term health outcomes; J Clin Sleep Med. 2013; 9(9):971-2

Fernanda Louise Martinho; Adriane I. Zonato; Lia Rita A Bittencourt; Carla L Gregório; Luiz Carlos Gregório; Sérgio Tufik; Indicação cirúrgica otorrinolaringológica em um ambulatório para pacientes com síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono; Rev. Bras. Otorrinolaringol. 2004

Blumen MB, Buchet I, Meulien P, Hausser Hauw C, Neveu H, Chabolle F.; Complications/adverse effects of maxillomandibular advancement for the treatment of OSA in regard to outcome; Otolaryngol Head Neck Surg. 2009